

⑱ 公開特許公報 (A)

昭63-313736

⑲ Int.Cl.⁴A 61 K 45/00
9/08
9/14
47/00

識別記号

ADE

厅内整理番号

7252-4C

⑳ 公開 昭和63年(1988)12月21日

3 1 0

3 4 4

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

㉑ 発明の名称

総合ビタミン凍結乾燥製剤

㉒ 特願 昭62-147124

㉓ 出願 昭62(1987)6月15日

㉔ 発明者

三宅 崇捷 埼玉県与野市上落合1018

㉔ 発明者

佐藤 文弘 東京都北区志茂3-17-2-402

㉔ 発明者

橋本 恵美 埼玉県新座市新堀2-9-18

㉔ 発明者

秀敏 明 東京都北区志茂3-33-1

㉔ 発明者

大熊 高明 東京都中野区沼袋2-1-10

㉔ 出願人

日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号

㉔ 代理人

弁理士 竹田 和彦

明細書

1. 発明の名称

総合ビタミン凍結乾燥製剤

2. 特許請求の範囲

(1) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体、賦形剤及び多価アルコールを含有する総合ビタミン凍結乾燥製剤

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は手術後等の栄養経口摂取不能の患者に適用する高カロリー輸液に添加して使用する総合ビタミンに関する。

〔従来の技術〕

近年、手術後等における栄養の経口摂取不能患者に対する栄養管理は経中心静脈栄養による高カロリー輸液療法の発達に伴って飛躍的に向上し、この高カロリー輸液中に各種の必須ビタミンを添加することも常識化されつつある。この総合ビタミン製剤の必要な性能として、高カロリー輸液に

ビタミンを添加する際の細菌汚染、使用過誤の防止及びに調製に要する労力の低減のための使用時の簡便性が重要である。この使用時の簡便性の向上のためには製剤の容器数を出来るだけ少なくする必要があり、使用時簡便性を備えつつ不安定なビタミンを安定化しようとすることが試みられている。(特開昭59-152327、特開昭61-207327) すなわち、配合で不安定となる組合せのビタミン群と安定化の為の賦形剤を加えた溶液を凍結乾燥する方法である。

一方凍結乾燥製剤又は低温真空乾燥製剤において、溶解度向上或いは溶媒中での結晶化を容易にする目的で有機溶媒を加えることが試みられている(Bulletin of Parenteral Drug Association Vol 24 209頁(1970)、特開昭53-69821、特開昭54-73115、特開昭56-120615)。しかしながら、これらの例では用いられる有機溶媒は、エタノール等の1価の低級アルコールやアセトン等の減圧乾燥中に除去される溶媒を前提として、沸点の低い溶媒が選択され、多価アルコ

ルは高沸点で、低温においては水の結晶化を防ぎ、氷りにくくすること、及び、凍結乾燥すると得られる試料は発泡による外観の著しく劣る鉛状のものとなることなどの理由で、凍結乾燥製剤の添加物としては通常使用されていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

静注用の総合ビタミンに脂溶性ビタミンを配合するときには、界面活性剤で可溶化する必要があり、毒性を考慮するとこの界面活性剤には低毒性であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体が最適である。しかしながら、このポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体で可溶化した脂溶性ビタミンを含む総合ビタミンの溶液は安定化の為に賦形剤を加えて凍結乾燥をすると、出来上つた製剤は再溶解時に濁りを生じる、あるいは、溶解液を加えてより澄明な液となる迄の時間が延長するという問題点がある。この問題を解決するために、賦形剤を加えないか又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体に更に溶解補助剤としてポリオキシプロピレン縮合型非イオン界面活性剤やリン脂

- 3 -

葉酸、ニコチニン酸又はニコチニン酸アミド、バントテン酸又はバントテニールアルコール、ビオチン及びビタミンCなどが挙げられる。またこれ等のビタミンに適當な可溶化剤を加えた脂溶性ビタミンを加えても良い。脂溶性ビタミンにはビタミンA、D、E及び又はビタミンKが挙げられる。これ等のビタミンの配合量に特に限定はないが、ヒトの1日の必要な摂取量を補える量に近い量をそれぞれ配合することが好ましい。それぞれのビタミンの配合量の例としてはビタミンB₂ 1 - 10 mg、ビタミンB₆ 1 - 10 mg、バントテン酸 5 - 25 mg、ビタミンC 50 - 250 mg、ビタミンB₁ 1 - 10 mg、ビタミンB₁₂ 1 - 30 μ g、葉酸 100 - 1000 μ g、ビオチン 20 - 300 μ g、ニコチニン酸 10 - 50 mg、ビタミンA 2000 - 5000 IU、ビタミンD 200 - 1000 IU、ビタミンE 5 - 20 IU、ビタミンK 0.2 - 10 mgの割合で配合されていることが望ましい。

その配合量の具体例を表1に示す。

質を配合してかつ賦形剤を加えない方法が考えられている。(特開昭62-38)

この方法では、ビタミンの安定化をはかるための賦形剤を加えないことが必須条件であり、再溶解性を向上させるためにビタミンの安定性を犠牲にせざるを得ない。したがって、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体を用いた可溶化凍結乾燥製剤の安定性を保持するための賦形剤を配合してかつ再溶解性の向上をはかることが必要である。

〔問題点を解決するための手段〕

そこで本発明者らは種々検討した結果、総合ビタミン凍結乾燥製剤中にポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体、賦形剤及び多価アルコールを配合することにより、安定性、再溶解性、外観のいずれも良好な総合ビタミン凍結乾燥製剤が得られることを見い出した。

本発明は上記知見に基づき完成されたものである。総合ビタミンに用いられるビタミンには特に限定はなく従来から公知のもので良い。例えば、水溶性ビタミンにはビタミンB₁、B₂、B₆、B₁₂、

- 4 -

表1 総合ビタミン剤のビタミン成分と配合量の例

ビタミン	配合量
ビタミンB ₁ (塩酸チアミン)	3 mg
ビタミンB ₂ (リノ酸リボフラビンナトリウム)	5 mg
ビタミンB ₆ (塩酸ビリドキシン)	4 mg
ビタミンB ₁₂ (シアノコバラミン)	10 μ g
ニコチニン酸アミド	40 mg
バントノール	14 mg
葉酸	400 μ g
ビオチン	100 μ g
ビタミンC (アスコルビン酸)	100 mg
ビタミンA (バルミチニン酸レチノール)	3300 IU
ビタミンD ₂ (エルゴカルシフェロール)	400 IU
ビタミンE (酢酸トコフェロール)	1.5 mg
ビタミンK ₁ (フイトナジオン)	2 mg

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体としてはHCO 10, 50, 60, 100など、分子量の大きさに關係なく使用しうる。その使用量は製剤全量に対し、5 ~ 50%、好ましくは8 ~ 30

- 5 -

多程度がよい。賦形剤としては、マンニトールなどの糖アルコール、乳糖、マルトース等の单糖、少糖類、ヒスチジン、アルギニン等のアミノ酸類、コンドロイチン硫酸、デキストラン等の高分子類が用いられ、その使用量は製剤全量に対し5-75%、好ましくは20-70%がよい。

多価アルコールとしては例えはグリセリン、プロピレングリコール、分子量約200-1500の常温で液体状もしくは軟膏状のポリエチレングリコールなどがあげられ、その使用量は製剤全量に対し約1-15%、好ましくは約5-15%程度である。

本発明の製剤は常法の注射剤の製造方法によることができる。すなわち、水溶性ビタミン及び賦形剤を注射用の蒸留水に溶解し、水酸化ナトリウム等のpH調整剤を用いてpH4.5~6.5に調整する。別に脂溶性ビタミンをポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体を添加した水に可溶化し、次いで多価アルコールを添加して脂溶性ビタミンの水溶液を調整する。両者を均一に混合し容器に小分

- 7 -

表2 総合ビタミン凍結乾燥製剤の外観及び再溶解性

番号	溶解補助剤種類/添加量(mg)	凍結乾燥ケーキの外観	再溶解液の外観(注)
実施例1	プロピレングリコール 1.0 mg	黄褐色のスポンジ状の塊り	淡黄色澄明の液
実施例2	プロピレングリコール 3.0 mg	同 上	淡黄色澄明の液
実施例3	グリセリン 1.5 mg	同 上	淡黄色澄明の液
実施例4	ポリエチレングリコール400 2.0 mg	同 上	淡黄色澄明の液
対照例1	溶解補助剤を添加しない。	同 上	淡黄色でやゝ渦りのある液

(注) 1バイアルあたり5mlの注射用蒸留水を加えた液の外観。

実施例1

表1に示すビタミンの配合量に従い水溶性ビタミンを注射用蒸留水に溶解する。この溶液に賦形剤として乳糖を5.0mg添加溶解する。また脂溶性ビタミンをポリオキシエチレン硬化ヒマシ油6.0、8.0mgを用いて注射用蒸留水中に可溶化し、更にプロピレングリコールを1.0mg添加する。この両液を混合し、水酸化ナトリウムを用いてpH5.5

けし凍結乾燥すれば本発明の凍結乾燥製剤が得られる。

アルコールの量比が大きい程向上し、再溶解液の澄明性が増すことを見出した。

本発明例及び対照例として溶解補助剤を含まない例並びに溶解補助剤を約2.0%含有する例を実施例に示す。

〔発明の効果〕

本発明の実施例及び対照例の試料の外観及び再溶解した溶液の外観を表2に示す。

本発明の実施例ではいずれにおいても試料の外観は良好で、再溶解液の外観も充分であつたが、溶解補助剤を含まぬ対照例では試料の外観では良好であつたにもかかわらず再溶解液は渦りを生じていた。

- 8 -

に調整し、全量を3mlとした。得られた薬液をバイアルに充填し、凍結乾燥した後ゴム栓をして本発明品を得た。

実施例2

実施例1において、プロピレングリコールを1.0mgのかわりに3.0mgとし、他は実施例1と同様に操作して、本発明品を得た。

実施例3

実施例1において、プロピレングリコールを1.0mgのかわりに濃グリセリンを1.5mgとし、他は実施例1と同様に操作して本発明品を得た。

実施例4

実施例1において、プロピレングリコールを1.0mgのかわりにポリエチレングリコール400を2.0mgとし、他は実施例1と同様に操作して本発明品を得た。

比較対照例1

実施例1においてプロピレングリコールを添加せずに、他の操作は同様に行い、比較対照品を得た。

- 9 -